

517, 849

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/105800 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/00, 9/70, 35/78 (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04807 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, US, ZA.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 8. Mai 2003 (08.05.2003) (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 102 26 494.5 14. Juni 2002 (14.06.2002) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): WESSLING, Werner [DE/DE]; Beethovenstrasse 4, 56579 Rengsdorf (DE).
- Erklärungen gemäß Regel 4.17:**
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für alle Bestimmungsstaaten
 - Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- Veröffentlicht:**
- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FILM-SHAPED MUCOADHESIVE ADMINISTRATION FORM FOR ADMINISTERING CANNABIS ACTIVE INGREDIENTS

(54) Bezeichnung: FILMFÖRMIGE MUCOADHÄSIVE DARREICHUNGSFORMEN ZUR VERABREICHUNG VON CANNABIS-WIRKSTOFFEN

(57) Abstract: The invention relates to a film-shaped, mucoadhesive administration form containing at least one active ingredient from the group of cannabis active ingredients.

(57) Zusammenfassung: Eine filmförmige, mucoadhäsive Darreichungsform mit einem Gehalt am mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Cannabis-Wirkstoffe wird beschrieben.

WO 03/105800 A2

Filmförmige mucoadhäsive Darreichungsformen zur Verabreichung von Cannabis-Wirkstoffen.

Die vorliegende Erfindung betrifft filmförmige, mucoadhäsive Darreichungsformen, die einen Gehalt an Cannabis-Wirkstoffen aufweisen und zur Verabreichung von Cannabis-Wirkstoffen zu therapeutischen Zwecken geeignet sind. Die Erfindung erstreckt sich ferner auf die Verwendung der genannten Darreichungsformen zur Behandlung von Krankheitszuständen bei Mensch oder Tier.

Die Inhaltsstoffe der indischen Hanfpflanze (*Cannabis sativa* L.) haben vielfältige pharmakologische Wirkungen, von denen die psychotrope Wirkung am bekanntesten ist. Daneben haben Cannabis-Inhaltsstoffe auch antiemetische, antikonvulsive, muskelrelaxierende, analgetische, sedierende, und appetits-teigernde Wirkung.

Aufgrund der psychotropen bzw. euphorisierenden Wirkung und des damit einhergehenden Abhängigkeitspotentials ist eine therapeutische Anwendung von Cannabis-Inhaltsstoffe starken Beschränkungen unterworfen.

Es ist seit langem bekannt, daß Cannabis-Inhaltsstoffe mit guter Wirksamkeit zur Behandlung von Schlaflosigkeit, Neuralgien, schmerzhaften Rheumatismen sowie Magen- und Darmstörungen eingesetzt werden können. Eine günstige therapeutische Wirkung von Cannabis-Wirkstoffen wurde ferner bei folgenden Indikationen beobachtet:

Schmerzzustände bei Krebserkrankungen und infolge von Chemotherapie; Schmerzzustände und "wasting"-Syndrom bei AIDS; Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkung einer Chemotherapie, sowie bei AIDS oder Hepatitis; Neuropathische Schmerzen; Anorexie oder Kachexie, insbesondere bei AIDS oder Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium;

Lähmungserscheinungen bei Multipler Sklerose oder traumatischen Querschnittserkrankungen; Dystonische Bewegungsstörungen; Asthma bronchiale; epileptische Anfälle bzw. generalisierte Epilepsie; Entzugssymptome bei Alkohol-, Benzodiazepin- und Opiatabhängigkeit; Parkinsonerkrankung; Demenzerkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer; Übelkeit; Arthritis; Glaukom; Migräne; Dysmenorrhoe.

Derzeit ist einzig der synthetisch hergestellte Cannabis-Wirkstoff R-(6a,10a)- Δ -9-tetrahydro-cannabinol (Dronabinol) verkehrsfähig. Dieses Isomer des Tetrahydrocannabinols (THC) wird unter der Produktbezeichnung Marinol vertrieben; dieses Arzneimittel wird in Form von Kapseln oral verabreicht. Marinol wird zur Behandlung von starken Gewichtsverlusten bei Aids-Patienten eingesetzt sowie bei Krebspatienten, die infolge einer Chemotherapie an starkem Erbrechen leiden.

Neben dem genannten THC-Isomer kommen auch Cannabis-Extrakte und Cannabis-Öle für therapeutische Behandlungszwecke in Betracht. Die Verabreichung erfolgt üblicherweise auf oralem Wege, z.B. in Form von Kapseln.

Cannabis-Extrakte bzw. -öle enthalten als pharmakologisch aktive Inhaltsstoffe Tetrahydrocannabinol (überwiegend Δ -9-tetrahydro-cannabinol, in geringerem Anteil: Δ -8-tetrahydro-cannabinol), Cannabidiol, Cannabinol und Cannabichromen. Diese Wirkstoffe werden auch als Cannabinoide bezeichnet (siehe Übersicht "The Merck Index", 12 Auflage, 1996, S.285, Nr. 1794, sowie S.1573, Nr. 9349).

Die orale Verabreichung von Cannabis-Wirkstoffen, insbesondere von R-(6a,10a)- Δ -9-tetrahydro-cannabinol, in Form von Kapseln, Tabletten, Pillen oder anderen festen oralen Darreichungsformen, oder in Form von oral zu verabreichenden

flüssigen Zubereitungen, ist aus mehreren Gründen nachteilig:

- Da bei Verwendung der vorstehend genannten Darreichungsformen die Wirkstoffresorption im Gastrointestinaltrakt erfolgt, wird der Zeitpunkt des Wirkungseintritts verzögert. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die genannten Indikationen nachteilig, die im allgemeinen einen schnellen Wirkungseintritt erfordern (z. B. Schmerztherapie).
- Cannabis-Wirkstoffe werden während der Magen-Darm-Passage unter dem Einfluß von Säure bzw. Enzyme zumindest teilweise abgebaut und inaktiviert, so daß nur ein Teil der verabreichten Dosis resorbiert und systemisch verfügbar wird.
- Hierbei können unerwünschte Plasmaspitzenwerte (Peak-Werte) auftreten, die häufig Ursachen für Nebenwirkungen sind.
- Zudem wird nach oraler Verabreichung ein bedeutender Anteil des Wirkstoffs bereits während der ersten Leber-Passage metabolisiert ("first pass"-Effekt).

Diese Nachteile sind insbesondere im Hinblick auf die Akzeptanz dieser Arzneimittel bei den oben angegebenen Indikationen von Bedeutung. Bei den erwähnten oralen Darreichungsformen ist außerdem nachteilig, daß das längere Verweilen z. B. einer Tablette oder Kapsel (mit einer öligen Lösung) im Mund in der jeweiligen Situation vom Patienten als besonders unangenehm empfunden wird.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, eine Darreichungsform für die Verabreichung von Cannabis-Wirkstoffen bereitzustellen, welche nicht mit den vorstehend beschriebenen Nachteilen behaftet ist, und die sich insbesondere durch eine verbesserte Akzeptanz und Compliance sowie durch vorteilhafte pharmakokinetische Eigenschaften auszeichnet, insbesondere durch einen schnellen Wirkungseintritt.

Diese Aufgabe wird durch eine filmförmige, mucoadhäsive Darreichungsform mit einem Gehalt an mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Cannabis-Wirkstoffe gemäß Anspruch 1 gelöst; weitere, bevorzugte Ausführungsformen sind in den Unteransprüchen beschrieben.

Die Aufgabe wird ferner gelöst durch die Verwendung der erfindungsgemäßen filmförmigen, mucoadhäsiven Darreichungsformen bei der Behandlung von Krankheiten bzw. Krankheitssymptomen.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen werden, vorzugsweise in Form von dünnen Blättchen oder oblatenförmigen Gebilden ("wafer"), auf die Mundschleimhaut appliziert, wo sie aufgrund ihrer mucoadhäsiven Eigenschaften haften bleiben.

Die Applikation auf der Mundschleimhaut erfolgt vorzugsweise sublingual oder buccal. Darüber hinaus können auch andere Schleimhautoberflächen als Applikationsort in Betracht kommen, z. B. die Nasenschleimhaut.

Während der Applikationsdauer wird/werden die in der Darreichungsform enthaltene(n) Cannabis-Wirkstoff(e) an die umgebende Speichelflüssigkeit abgegeben und nachfolgend von der Mundschleimhaut resorbiert(d. h. transmucosal). Im Kontaktbereich der Applikationsfläche kann der Wirkstoff auch direkt aus der Darreichungsform an die Schleimhaut abgegeben werden. Während der Applikation nimmt die Darreichungsform Speichelflüssigkeit auf und der enthaltene Wirkstoff gelangt durch Diffusion nach außen.

Vorteilhaft ist dabei, daß der Wirkstoff nach nur sehr kurzer Verzögerungszeit in die Speichelflüssigkeit freigesetzt wird, so daß die Speichel-Wirkstoffmischung sofort sämtliche Bereiche der Mundschleimhaut erreicht und dort resorbiert werden kann. Die Speichelmenge, in welcher der freigesetzte Wirkstoff pro Zeiteinheit gelöst bzw. dispergiert wird, ist relativ gering und es entsteht kein übermäßiger Speichel-

fluß, so daß ein Verschlucken des Wirkstoffs (mit den genannten Nachteilen der gastrointestinalen Resorption) weitestgehend ausgeschlossen ist.

Da die Wirkstoffresorption unter Umgehung der gastrointestinalen Route erfolgt, werden die oben beschriebenen Nachteile (verzögerter Wirkungseintritt, "first pass"-Effekt) anderer oraler Darreichungsformen (z. B. Tabletten) vermieden.

Durch die erfindungsgemäßen Darreichungsformen wird auch die Compliance erhöht, da eine besondere Disziplin für die Applikation nicht erforderlich ist. Die Applikation der filmförmigen Darreichungsformen wird aufgrund der geringen Schichtdicke von den zu behandelnden Personen im allgemeinen nicht als störend empfunden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die erfindungsgemäßen Darreichungsformen eine Polymermatrix aufweisen, die als Wirkstoffreservoir dient und mucoadhäsive Eigenschaften hat. Mindestens eine Schicht oder mindestens eine Oberfläche der Darreichungsform weist mukoadhäsive Eigenschaften auf. Die Darreichungsform kann aus einer einzigen Schicht bestehen oder mehrere Schichten umfassen. Im Falle eines mehrschichtigen Aufbaus ist mindestens eine der Schichten wirkstoffhaltig.

Im einfachsten Fall ist eine Darreichungsform aus einer mucoadhäsiven, vorzugsweise einschichtigen Polymermatrix aufgebaut, die einen oder mehrere Cannabis-Wirkstoffe enthält. Der/die Wirkstoff(e) kann/können in gelöster, dispergierter oder emulgierter Form in der Darreichungsform vorliegen.

Die Polymermatrix enthält vorzugsweise ein oder mehrere Polymere, die wasserlöslich und/oder in wässrigen Medien quellfähig sind. Durch die Auswahl solcher Polymere können die mucoadhäsiven Eigenschaften und das Freisetzungsverhalten beeinflusst werden.

Als wasserlösliche oder quellfähige Polymere eignen sich insbesondere Polymere aus folgender Gruppe: Stärke und Stärkederivate, Dextran; Cellulosederivate, wie Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Ethyl- oder Propylcellulose; Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenoxid-Polymere, Polyacrylamide, Polyethylenglykol, Gelatine, Kollagen, Alginate, Pectine, Pullulan, Traganth, Chitosan, Alginsäure, Arabinogalactan, Galactomannan, Agar-Agar, Agarose, Carrageen, und natürliche Gummien.

Der Polymeranteil beträgt vorzugsweise 5 bis 95 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 75 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse einer Darreichungsform.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen einen Cannabis-Extrakt oder ein Cannabis-Öl, vorzugsweise in einem Anteil von 0,5 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt in einem Anteil von 1 bis 30 Gew.-%. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutisch akzeptablen Cannabis-Extrakten oder Cannabis-Öl sind dem Fachmann bekannt.

Die Erfindung umfaßt ferner auch Darreichungsformen der genannten Art, welche mindestens einen Cannabinoid-Wirkstoff aus der aus Tetrahydrocannabinol, Cannabinol, Cannabidiol und Cannabichromen bestehenden Gruppe. Tetrahydrocannabinol, insbesondere R-(6a,10a)- Δ -9-tetrahydro-cannabinol, ist als Wirkstoff besonders bevorzugt. Die Cannabinoid-Wirkstoffe können natürlichen, teilsynthetischen oder synthetischen Ursprungs sein.

Der Wirkstoffgehalt beträgt vorzugsweise 0,1 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse einer Darreichungsform. Eine einzelne Darreichungs-

form enthält vorzugsweise 0,5 bis 20 mg, besonders bevorzugt 1 bis 10 mg Wirkstoff, z. B. Tetrahydrocannabinol.

Wahlweise können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen einen oder mehrere Zusatzstoffe aus folgenden Gruppen enthalten: Füllstoffe, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Aromastoffe, Duftstoffe, Emulgatoren, Weichmacher, Süßstoffe, Konservierungsmittel, permeationsfördernde Substanzen, pH-Regulatoren und Antioxidantien. Hierfür geeignete Stoffe sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

Besonders vorteilhaft ist der Zusatz von Geschmacks-, Geruchs- und Aromastoffen, einzeln oder in Kombination. Beispielsweise kann durch Zusatz eines erfrischenden Geschmacksstoffes (z. B. Menthol, Eucalyptol) der Geschmackseindruck verbessert werden. Zugleich wird dadurch eine unauffällige Einnahme des Arzneimittels ermöglicht, da sie wie ein gewöhnliches Erfrischungsbonbon riecht. Dies trägt zusätzlich zu einer Verbesserung der Compliance bei.

Besonders geeignet sind beispielsweise Geschmacks- und Aromastoffe aus der Gruppe, die Menthol, Eucalyptol, Limonen, Phenylethanol, Camphen, Pinen, Gewürzaromen wie n-Butylphthalid oder Cineol, sowie Eukalyptus- und Thymianöl, Methylsalicylat, Terpentinöl, Kamillenöl, Ethylvanillin, 6-Methylcumarin, Citronellol und Essigsäure-n-butyl-ester umfaßt.

Die erfindungsgemäßen, Cannabis-Wirkstoffe enthaltenden Darreichungsformen sind filmförmig, d. h. von dünner und flacher Gestalt, beispielsweise in Form dünner Plättchen oder kleiner Oblaten (auch als "wafer" bezeichnet). Diese filmförmigen Plättchen können verschiedenartige geometrische Formen haben, z.B. kreisförmig, ellipsenförmig oder länglich.

Die Dicke beträgt vorzugsweise 0,01 bis 2 mm; besonders bevorzugt liegt sie im Bereich von 0,05 bis 0,5 mm. Zur Ver-

meidung eines Fremdkörpergefühls sollte die Schichtdicke möglichst klein sein (vorzugsweise kleiner als 0,2 mm).

Um besondere Wirkungen zu erzielen, können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zwei- oder mehrschichtig aufgebaut sein. Die einzelnen Schichten können sich hinsichtlich eines oder mehrerer der folgenden Parameter unterscheiden: Polymerzusammensetzung, Wirkstoffgehalt, Wirkstoffkonzentration, Gehalt an Zusatzstoffen.

Aufgrund der bereits erwähnten Eigenschaften können die erfindungsgemäßen, Cannabis-Wirkstoffe enthaltenden Darreichungsformen vorteilhaft bei der Behandlung von Krankheiten oder Krankheitssymptomen verwendet werden, insbesondere bei: Schmerzzuständen bei Krebserkrankungen und infolge von Chemotherapie; Schmerzzuständen und "wasting"-Syndrom bei AIDS; Übelkeit und Erbrechen, insbesondere Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkung einer Chemotherapie, sowie bei AIDS oder Hepatitis; Neuropathischen Schmerzen; Anorexie oder Kachexie, insbesondere bei AIDS oder Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium; Lähmungserscheinungen bei Multipler Sklerose oder traumatischen Querschnittserkrankungen; Dystonischen Bewegungsstörungen; Asthma bronchiale; epileptischen Anfällen bzw. generalisierter Epilepsie; Entzugssymptomen bei Alkohol-, Benzodiazepin- und Opiatabhängigkeit; Parkinsonerkrankung; Demenzerkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer; Arthritis; Glaukom; Migräne; Dysmenorrhoe.

Ansprüche

1. Filmförmige, mucoadhäsive Darreichungsform mit einem Gehalt an mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Cannabis-Wirkstoffe.

2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Polymermatrix aufweist, die als Wirkstoffreservoir dient und mucoadhäsive Eigenschaften hat.

3. Darreichungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymermatrix ein oder mehrere Polymere enthält, die wasserlöslich und/oder in wässrigen Medien quellfähig sind, wobei diese Polymere vorzugsweise aus der Stärke und Stärkederivate, Dextran, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Ethyl- oder Propylcellulose, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenoxid-Polymere, Polyacrylamide, Polyethylenglykol, Gelatine, Kollagen, Alginate, Pectine, Pullulan, Traganth, Chitosan, Alginsäure, Arabinogalactan, Galactomannan, Agar-Agar, Agarose, Carrageen, und natürliche Gummen umfassenden Gruppe ausgewählt sind, wobei der Polymeranteil vorzugsweise 5 bis 95 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 75 Gew.-% beträgt.

4. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Cannabis-Extrakt oder ein Cannabis-Öl enthält, vorzugsweise in einem Anteil von 0,5 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt in einem Anteil von 1 bis 30 Gew.-%.

5. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Cannabinoid-Wirkstoff aus der aus Tetrahydrocannabinol,

Cannabinol, Cannabidiol und Cannabichromen bestehenden Gruppe enthält.

6. Darreichungsform nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der/die genannte(n) Stoff(e) in einem Anteil von 0,1 bis 20 Gew.-% enthalten ist/sind, vorzugsweise in einem Anteil von 0,5 bis 10 Gew.-%.
7. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Tetrahydrocannabinol, bevorzugt R-(6a,10a)- Δ -9-tetrahydro-cannabinol enthält, wobei der Wirkstoffgehalt vorzugsweise 0,1 bis 20 Gew.-% beträgt, besonders bevorzugt 0,5 bis 10 Gew.-%.
8. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,5 bis 20 mg, vorzugsweise 1 bis 10 mg Wirkstoff(e), vorzugsweise Tetrahydrocannabinol, enthält.
9. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere Stoffe aus der Gruppe der Geschmacks-, Geruchs- und Aromastoffe enthält, insbesondere aus der Gruppe, die Menthol, Eucalyptol, Limonen, Phenylethanol, Camphen, Pinen, Gewürz aromen wie n-Butylphthalid oder Cineol, sowie Eukalyptus- und Thymianöl, Methylsalicylat, Terpentinöl, Kamillenöl, Ethylvanillin, 6-Methylcumarin, Citronellol und Essigsäure-n-butyl-ester umfaßt.
10. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ihre Schichtdicke 0,01 bis 2 mm beträgt, vorzugsweise 0,05 bis 0,5 mm.
11. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere Hilfsstoffe aus der Gruppe der Füllstoffe, Farbstoffe,

Emulgatoren, Weichmacher, Süßstoffe, Konservierungsmittel, pH-Regulatoren, permeationsfördernden Substanzen, und Antioxidantien enthält.

5 12. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mehrschichtig aufgebaut ist, wobei mindestens eine Schicht wirkstoffhaltig ist.

10 13. Verwendung einer Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche zur therapeutischen Behandlung, insbesondere zur Behandlung von:
Schmerzzuständen bei Krebserkrankungen und infolge von Chemotherapie; Schmerzzuständen und "wasting"-Syndrom bei AIDS; Übelkeit und Erbrechen, insbesondere Übelkeit und Erbrechen
15 als Nebenwirkung einer Chemotherapie, sowie bei AIDS oder Hepatitis; Neuropathischen Schmerzen; Anorexie oder Kachexie, insbesondere bei AIDS oder Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium; Lähmungserscheinungen bei Multipler Sklerose oder traumatischen Querschnittserkrankungen; Dysto-
20 nischen Bewegungsstörungen; Asthma bronchiale; epileptischen Anfällen bzw. generalisierter Epilepsie; Entzugssymptomen bei Alkohol-, Benzodiazepin- und Opiatabhängigkeit; Parkinsonerkrankung; Demenzerkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer; Arthritis; Glaukom; Migräne; Dysmenorrhoe.

25 14. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Applikation auf der Mundschleimhaut erfolgt, insbesondere sublingual oder buccal.

30

35

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2003/105800 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/00**,
9/70, 35/78

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, IL,
IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, US, ZA.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/004807

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Mai 2003 (08.05.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für alle
Bestimmungsstaaten

(30) Angaben zur Priorität:
102 26 494.5 14. Juni 2002 (14.06.2002) DE

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): LTS LOHMANN THERAPIE₂SYSTEME AG
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WESSLING, Werner
[DE/DE]; Beethovenstrasse 4, 56579 Rengsdorf (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts: 9. Dezember 2004

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389
Wesseling (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FILM-SHAPED MUCOADHESIVE ADMINISTRATION FORM FOR ADMINISTERING CANNABIS ACTIVE IN-
GREDIENTS

(54) Bezeichnung: FILMFÖRMIGE MUCOADHÄSIVE DARREICHUNGSFORMEN ZUR VERABREICHUNG VON CAN-
NABIS-WIRKSTOFFEN

(57) Abstract: The invention relates to a film-shaped, mucoadhesive administration form containing at least one active ingredient
from the group of cannabis active ingredients.

(57) Zusammenfassung: Eine filmförmige, mucoadhäsive Darreichungsform mit einem Gehalt am mindestens einem Wirkstoff aus
der Gruppe der Cannabis-Wirkstoffe wird beschrieben.

WO 2003/105800 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/04807

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/00 A61K9/70 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 15210 A (HOUZE DAVID ;MANTELLE JUAN (US); KANIOS DAVID (US); NOVEN PHARMA () 1 April 1999 (1999-04-01) page 1, paragraph 1 page 32, line 1 claims 1,16,22,23	1-14
A	WO 00 62764 A (YATES ALAYNE) 26 October 2000 (2000-10-26) page 4, line 20 -page 5, line 29 page 8, line 11 - line 19 example 6 claims	1-14
A	WO 01 66089 A (GW PHARMA LTD ;ROSS CALVIN (GB)) 13 September 2001 (2001-09-13) examples claims	1-14
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 November 2003

Date of mailing of the international search report

27/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/04807

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GUY G W ET AL: "A PHASE ONE STUDY OF SUBLINGUAL CANNABIS-BASED MEDICINE EXTRACT" JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, LONDON, GB, vol. 52, no. SUPPL, September 2000 (2000-09), page 294 XP000984304 ISSN: 0022-3573 right-hand column, last paragraph; table 1 ----	1-14
P,X	WO 02 064109 A (GW PHARMA LTD ;WHITTLE BRIAN (GB); GUY GEOFFREY (GB)) 22 August 2002 (2002-08-22) examples 2,3,9-11,24,25 figures 1-4 -----	1-9, 11-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/04807

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 13 and 14 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04807

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9915210	A	01-04-1999	AU 750809 B2	25-07-2002
			AU 9581398 A	12-04-1999
			CA 2304958 A1	01-04-1999
			EP 1021204 A2	26-07-2000
			JP 2001517493 T	09-10-2001
			NO 20001567 A	25-05-2000
			NZ 504108 A	28-06-2002
			WO 9915210 A2	01-04-1999
			US 6562363 B1	13-05-2003
WO 0062764	A	26-10-2000	US 6319510 B1	20-11-2001
			AU 4363000 A	02-11-2000
			CA 2370202 A1	26-10-2000
			EP 1173155 A1	23-01-2002
			JP 2002542186 T	10-12-2002
			WO 0062764 A1	26-10-2000
WO 0166089	A	13-09-2001	GB 2361869 A	07-11-2001
			AU 3760801 A	17-09-2001
			CA 2402020 A1	13-09-2001
			CN 1441667 T	10-09-2003
			CZ 20023017 A3	16-04-2003
			EP 1280515 A2	05-02-2003
			WO 0166089 A2	13-09-2001
			HU 0300582 A2	29-09-2003
			NO 20024222 A	06-11-2002
			US 2003191180 A1	09-10-2003
			AU 7430701 A	02-01-2002
			EP 1296649 A2	02-04-2003
			WO 0197780 A2	27-12-2001
			US 2003190290 A1	09-10-2003
WO 02064109	A	22-08-2002	GB 2377633 A	22-01-2003
			GB 2381194 A	30-04-2003
			US 2002136752 A1	26-09-2002
			US 2003021752 A1	30-01-2003
			CA 2438097 A1	22-08-2002
			CZ 20032458 A3	12-11-2003
			WO 02064109 A2	22-08-2002
			GB 2380129 A	02-04-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04807

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/00 A61K9/70 A61K35/78

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 15210 A (HOUZE DAVID ;MANTELLE JUAN (US); KANIOS DAVID (US); NOVEN PHARMA () 1. April 1999 (1999-04-01) Seite 1, Absatz 1 Seite 32, Zeile 1 Ansprüche 1,16,22,23	1-14
A	WO 00 62764 A (YATES ALAYNE) 26. Oktober 2000 (2000-10-26) Seite 4, Zeile 20 -Seite 5, Zeile 29 Seite 8, Zeile 11 - Zeile 19 Beispiel 6 Ansprüche	1-14
A	WO 01 66089 A (GW PHARMA LTD ;ROSS CALVIN (GB)) 13. September 2001 (2001-09-13) Beispiele Ansprüche	1-14
-/--		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. November 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/11/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Epskamp, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GUY G W ET AL: "A PHASE ONE STUDY OF SUBLINGUAL CANNABIS-BASED MEDICINE EXTRACT" JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, LONDON, GB, Bd. 52, Nr. SUPPL, September 2000 (2000-09), Seite 294 XP000984304 ISSN: 0022-3573 rechte Spalte, letzter Absatz; Tabelle 1 -----	1-14
P,X	WO 02 064109 A (GW PHARMA LTD ;WHITTLE BRIAN (GB); GUY GEOFFREY (GB)) 22. August 2002 (2002-08-22) Beispiele 2,3,9-11,24,25 Abbildungen 1-4 -----	1-9, 11-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04807

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 13 und 14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04807

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9915210 A	01-04-1999	AU 750809 B2	25-07-2002
		AU 9581398 A	12-04-1999
		CA 2304958 A1	01-04-1999
		EP 1021204 A2	26-07-2000
		JP 2001517493 T	09-10-2001
		NO 20001567 A	25-05-2000
		NZ 504108 A	28-06-2002
		WO 9915210 A2	01-04-1999
		US 6562363 B1	13-05-2003
WO 0062764 A	26-10-2000	US 6319510 B1	20-11-2001
		AU 4363000 A	02-11-2000
		CA 2370202 A1	26-10-2000
		EP 1173155 A1	23-01-2002
		JP 2002542186 T	10-12-2002
		WO 0062764 A1	26-10-2000
WO 0166089 A	13-09-2001	GB 2361869 A	07-11-2001
		AU 3760801 A	17-09-2001
		CA 2402020 A1	13-09-2001
		CN 1441667 T	10-09-2003
		CZ 20023017 A3	16-04-2003
		EP 1280515 A2	05-02-2003
		WO 0166089 A2	13-09-2001
		HU 0300582 A2	29-09-2003
		NO 20024222 A	06-11-2002
		US 2003191180 A1	09-10-2003
		AU 7430701 A	02-01-2002
		EP 1296649 A2	02-04-2003
		WO 0197780 A2	27-12-2001
		US 2003190290 A1	09-10-2003
WO 02064109 A	22-08-2002	GB 2377633 A	22-01-2003
		GB 2381194 A	30-04-2003
		US 2002136752 A1	26-09-2002
		US 2003021752 A1	30-01-2003
		CA 2438097 A1	22-08-2002
		CZ 20032458 A3	12-11-2003
		WO 02064109 A2	22-08-2002
		GB 2380129 A	02-04-2003